



**University of  
Zurich<sup>UZH</sup>**

**Zurich Open Repository and  
Archive**

University of Zurich  
University Library  
Strickhofstrasse 39  
CH-8057 Zurich  
[www.zora.uzh.ch](http://www.zora.uzh.ch)

---

Year: 2014

---

## **Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz**

Weiler, S ; Corti, N

**Abstract:** Background: Many achievements in modern medicine, such as in transplantation medicine, cancer therapy, surgery, and intensive care medicine would have been impossible without effective treatment of bacterial infections. Antibiotic resistance is on the rise; the reasons for this are complex and vary greatly. **Objective:** Knowledge about the impact of antibiotics and mechanisms of antibiotic resistance, which are the cornerstones of calculated and targeted antibiotic therapy, is imperative. **Results:** This review describes the pharmacodynamics of relevant antibiotics in emergency and intensive care medicine. Commonly resistant bacteria with clinical relevance and the respective mechanisms of resistance are highlighted. Furthermore, the use of anti-infectives for reserve treatment of severe infections is discussed. **Conclusion:** Understanding the mechanisms of resistance and effects of antibiotics are fundamental for efficient and successful treatment of bacterial infections and for the reduction of resistant species.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0307-2>

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-104332>

Journal Article

Published Version

Originally published at:

Weiler, S; Corti, N (2014). Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz. Medizinische Klinik - Intensivmedizin und Notfallmedizin, 109(3):167-174.

DOI: <https://doi.org/10.1007/s00063-013-0307-2>

Med Klin Intensivmed Notfmed 2014 ·  
109:167–174  
DOI 10.1007/s00063-013-0307-2  
Eingegangen: 17. Januar 2014  
Angenommen: 19. Februar 2014  
Online publiziert: 4. April 2014  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

## Redaktion

L. Engelmann, Leipzig  
R. Bellmann, Innsbruck

S. Weiler · N. Corti

Klinik für Klinische Pharmakologie und Toxikologie, Universitätsspital Zürich

# Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz

**Gerade in der Notfall- und Intensivmedizin spielen Infektionen eine sehr wichtige Rolle. Für die erfolgreiche Therapie von Infektionen sind Kenntnisse der Wirkung der Antiinfektiva und auch der Resistenzen der Erreger ausschlaggebende Faktoren. Jedes Jahr versterben in der Europäischen Union (EU) mindestens 25.000 Menschen an Infektionen durch multiresistente Bakterien [11]. Global gibt es eine Reihe von Maßnahmen und Initiativen, um das wachsende Problem resistenter Keime zu bekämpfen [12–14, 17].**

Im Folgenden werden Wirkung, Aktivitätsspektren (■ Tab. 1) sowie Resistenzmechanismen diskutiert, um die antibiotische Therapie durch verantwortungsvollen Umgang mit vorhandenen Antibiotika zu optimieren. Nach der Wirkungsweise werden bakteriostatische und bakterizide Antibiotika unterschieden, wobei die antibakterielle Wirkung zeit- oder konzentrationsabhängig ist (■ Tab. 2).

## Wirkung der Antibiotika

### β-Lactam-Antibiotika

Die chemische Gruppenzuordnung erfolgt auf Grund des strukturellen β-Lactam-Rings. Die verschiedenen Substanzen unterscheiden sich stark in ihrem Wirkspektrum, oraler oder parenteraler Verabreichbarkeit und Kinetik.

» β-Lactam-Antibiotika hemmen die bakterielle Zellwandsynthese

β-Lactam-Antibiotika binden an unterschiedliche penicillinbindende Proteine (PBP) und hemmen dadurch die Synthese der bakteriellen Zellwand. Sie wirken bakterizid auf proliferierende Bakterien in zeitabhängiger Weise, besitzen jedoch keine intrazelluläre Wirkung. Hierzu gehören:

- Penicilline und Aminopenicilline [19]: z. B. Penicillin G (i. v.), Ampicillin (p. o./i. v.), Amoxicillin (p. o./i. v.) sowie
- Kombinationen mit β-Lactamase-Inhibitoren [19]: z. B. mit Clavulansäurederivaten Amoxicillin plus Clavulansäure (p. o./i. v.), Ampicillin plus Sulbactam (p. o./i. v.), Piperacillin plus Tazobactam (i. v.).

### Penicilline

Penicilline sind gegen viele grampositive Keime und Anaerobier wirksam. Aminopenicilline sind ferner gegen *Haemophilus influenzae*, Enterokokken, β-Lactamase-negative *E. coli*, Proteusbakterien, Salmonellen und Shigellen wirksam. Zusätzlich besitzen Substanzen in Kombination mit β-Lactamase-Inhibitoren noch Aktivität gegen β-Lactamase bildende Keime wie methicillinsensible Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, Klebsiellen, Proteusstämmen und Anaerobier, indem sie die Aktivität der plasmidkodierten β-Lactamasen hemmen. Piperacillin plus Tazobactam besitzt im Vergleich zu Amoxicillin plus Clavulansäure noch zusätzliche Pseudomonasaktivität.

### Cephalosporine

Zu den Cephalosporinen [2, 24] gehören z. B.: Cefazolin (i. v.), Cefuroxim (p. o./i. v.), Cefotaxim (i. v.), Ceftriaxon (i. v.), Ceftazidim (i. v.), Cefepim (i. v.)

und Ceftarolin (i. v.). Sie werden je nach Aktivitätsspektrum gegen gramnegative und grampositive Bakterien in 5 Gruppen (Generation 1–5) klassifiziert.

Cephalosporine der 1. Generation, wie das parenterale Cefazolin, besitzen Aktivität gegen die meisten grampositiven Kokken sowie gegen *E. coli*, *Proteus mirabilis*

### Infobox 1 Relevante Internetseiten

- European Medicines Agency: <http://www.ema.europa.eu>. Zugriffen: 13. März 2014
- European Centre for Disease Prevention and Control: <http://www.ecdc.europa.eu>. Zugriffen: 13. März 2014
- United States Food and Drug Administration: <http://www.fda.gov>. Zugriffen: 13. März 2014
- World Health Organization: <http://www.who.org>. Zugriffen: 13. März 2014
- Infectious Diseases Society of America: <http://www.idsociety.org>. Zugriffen: 13. März 2014
- Projekt 10x20: <http://www.idsociety.org/10x20.aspx>. Zugriffen: 13. März 2014
- Deutsche Gesellschaft für Infektiologie: <http://www.dgi-net.de>. Zugriffen: 13. März 2014
- Österreichische Gesellschaft für Infektiologie: <http://www.oegit.eu>. Zugriffen: 13. März 2014
- Schweizerische Gesellschaft für Infektiologie: <http://www.sginf.ch>. Zugriffen: 13. März 2014
- Centers for Disease Control and Prevention: <http://www.cdc.gov>. Zugriffen: 13. März 2014, <http://www.cdc.gov/drug-resistance>. Zugriffen: 13. März 2014
- Paul-Ehrlich Gesellschaft für Chemotherapie: <http://www.p-e-g.de>. Zugriffen: 13. März 2014
- Robert Koch Institut: <http://www.rki.de>. Zugriffen: 13. März 2014

und *Klebsiella pneumoniae*. Jedoch sind gramnegative Kokken, Pseudomonaden und Enterobakterien resistent. Cephalosporine der 2. Generation besitzen eine reduzierte Wirksamkeit gegen grampositive Kokken, jedoch ausgeprägtere Aktivität gegenüber gramnegativen Bakterien. Sie sind gegen Enterokokken unwirksam. Cefuroxim besitzt ebenfalls eine verbesserte Aktivität gegen *Haemophilus influenzae*. Cephalosporine der 3. Generation, wie Ceftriaxon, sind äußerst wirksam gegen gramnegative Erreger. Andererseits büßen sie Aktivität im grampositiven Bereich ein und sind unwirksam gegen Listerien, Enterokokken und Acinetobacter. Ceftriaxon und Cefotaxim sind nur schwach wirksam gegen *Pseudomonas aeruginosa*, Ceftazidim hingegen ist äußerst wirksam gegen Pseudomonaden. Das Cephalosporin der 4. Generation Cefepim besitzt ein ähnliches Keimspektrum wie die Substanzen der 3. Generation und ist ebenfalls wirksam gegen Pseudomonaden und chromosomale  $\beta$ -Lactamasen-Bildner. Das neue Cephalosporin der 5. Generation Ceftarolin ist ähnlich dem Ceftriaxon, jedoch mit verbesserter Wirksamkeit im grampositiven Bereich, inkl. multiresistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA). Es zeigt aber keine ausreichende Aktivität gegen Chlamydien, Legionellen, Mycoplasmen, Extended-spectrum- $\beta$ -Lactamasen (ESBL) bildende Enterobakterien und *Pseudomonas aeruginosa*.

### Carbapeneme

ESBL-bildende *E. coli* und *Klebsiella* besitzen typischerweise Resistenz gegenüber Cephalosporinen der Gruppe 3 (Ceftazidim, Cefotaxim, Ceftriaxon). Wirksam sind hier Carbapeneme [2]: Imipenem (i. v.), Meropenem (i. v.), Ertapenem (i. v.) und Doripenem (i. v.). Sie besitzen ein breites Wirkspektrum und sind generell vor  $\beta$ -Lactamasen und plasmidkodierten Enzymsspaltungen geschützt. Carbapeneme besitzen Aktivität gegen grampositive (einschließlich Enterokokken und Listerien) und gramnegative Organismen (inkl. Enterobakterien, Pseudomonaden, *Haemophilus influenzae*) sowie Anaerobier. Imipenem wird in Kombination mit Cilastatin verabreicht, um eine frühzeitige renale Inaktivierung zu verhindern. Meropenem ist im Ver-

gleich mit Imipenem stärker gegen gramnegative und schwächer gegen grampositive Bakterien aktiv. Ertapenem ist stärker gegen Anaerobier wirksam, besitzt jedoch, verglichen mit den anderen Carbapenemen, ein schmaleres Wirkspektrum ohne Wirkung auf *Pseudomonas* und *Acinetobacter* sp. Das neue Doripenem besitzt ein ähnliches Spektrum wie Meropenem mit verbesserter Aktivität gegen *Pseudomonas*.

Bei MRSA besteht eine Methicillinresistenz gegen alle  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und daher können therapeutisch z. B. Vancomycin, Teicoplanin oder Linzolid entsprechend Antibiotogramm eingesetzt werden.

### Aztreonam

Aztreonam ([2]; i. v.) gehört zu den Monobactamen und hat ähnlich den Aminoglykosiden überwiegend eine gute Wirksamkeit gegen gramnegative Bakterien (inkl. *Pseudomonas* und Enterobakterien). Gegen grampositive Organismen und Anaerobier ist es unwirksam. Es dient vorwiegend als Reservemedikament bei seltenen Kreuzallergien zu anderen  $\beta$ -Lactam-Antibiotika. Der Resistenzmechanismus der Bakterien ist die klassische Spaltung des  $\beta$ -Lactam-Rings durch  $\beta$ -Lactamasen.

### Glykopeptidantibiotika

Zu den Glykopeptidantibiotika gehören Vancomycin (i. v.), Teicoplanin (i. v.) und Telavancin (i. v.). Sie wirken bakterizid auf proliferierende Erreger durch Hemmung der Zellwandsynthese. Die Wirkung der Glykopeptide ist zeitabhängig. Ihr Aktivitätsspektrum liegt im grampositiven Bereich (Streptokokken) inkl. Clostridien. Telavancin als neues Lipoglykopeptidantibiotikum wurde im Jahr 2011 in der EU zugelassen und ist gegen grampositive Bakterien, wie MRSA, wirksam. Bei vancomycinresistenten Enterokokken (*Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium*) sind Aminopenicilline eine Therapieoption.

### Daptomycin

Daptomycin ([5]; i. v.) wirkt als zyklisches Lipopeptid nur auf grampositive Kei-

me bakterizid durch Porenbildung in die Bakterienmembran. Die Wirkung umfasst ebenfalls MRSA und vancomycinresistente Enterokokken. Sie ist konzentrationsabhängig.

### Aminoglykoside

Amikacin (i. v.) und Gentamicin (i. v.) gehören zu den Aminoglykosiden [15].

### » Aminoglykoside hemmen die bakterielle Proteinbiosynthese

Sie wirken auf proliferierende und ruhende Bakterien durch Bindung an 70S-Ribosomen und Hemmung der Proteinbiosynthese bakterizid. Die Wirkung ist konzentrationsabhängig. Das Wirkspektrum umfasst vorwiegend gramnegative Stäbchen (*Pseudomonas*, *E. coli*, Klebsiellen) sowie grampositive Staphylokokken. Aminoglykoside sind recht stabil was Resistenzentwicklung betrifft, jedoch sind sowohl intrinsische wie erworbene Resistenzen möglich.

### Tetrazykline

Tetrazykline [22], z. B. Doxycyclin (p. o./i. v.), wirken durch Bindung an 70S-Ribosomen und Hemmung der Proteinsynthese bakteriostatisch und sind sowohl intra- als auch extrazellulär wirksam. Die Wirkung ist zeitabhängig. Das Wirkspektrum umfasst grampositive, einige gramnegative und v. a. intrazelluläre Erreger, wie Legionellen, Chlamydien und Mykoplasmen. Durch Effluxpumpen werden Tetrazykline inaktiviert.

### Tigecyclin

Tigecyclin ([26]; i. v.) als Vertreter der Glycylzykline wirkt durch Bindung an 30S-Ribosomen gegen grampositive und gramnegative Erreger, inkl. MRSA und vancomycinresistenten Enterokokken (VRE), bakteriostatisch. Es besitzt jedoch keine Wirksamkeit gegen *Pseudomonas* und nur reduzierte Aktivität gegen Enterobakterien.

## Makrolide

Clarithromycin (p. o./i. v.) und Azithromycin (p. o./i. v.) gehören zu den Makroliden [21]. Sie wirken durch Hemmung der Proteinsynthese bakteriostatisch und sind zeitabhängig. Ihr Wirkspektrum umfasst gramnegative (Neisserien, *Helicobacter pylori*, Legionellen), grampositive (Streptokokken, Listerien, Clostridien) und auch intrazelluläre Erreger. Es besteht jedoch beim Einsatz von Makroliden eine rasche Resistenzentwicklung.

## Clindamycin

Clindamycin (p. o./i. v.) wirkt als Vertreter der Lincosamide durch Hemmung der Proteinbiosynthese bakteriostatisch. Die Wirkung ist zeitabhängig. Das Aktivitätsspektrum umfasst grampositive Erreger (inkl. Strepto- und Staphylokokken) sowie Anaerobier. Es dient hier als Reserveantibiotikum bei therapieresistenten Infektionen. Resistenzmechanismen umfassen Modifikation von Zielmolekülen, Inaktivierung oder auch Efflux der Substanz.

## Quinupristin/Dalfopristin

Quinupristin/Dalfopristin ([1]; i. v.) wirkt in Kombination als Vertreter der Streptogramine durch Hemmung der Proteinsynthese v. a. gegen grampositive Erreger (inkl. MRSA und vancomycinresistente *Enterococcus faecium*) bakterizid. Es ist ein Reserveantibiotikum bei schweren Infektionen durch multiresistente Keime.

## Fluorochinolone (Chinolone, Gyrasehemmer)

Zu den Fluorochinolonen ([10]; Chinolone, Gyrasehemmer) gehören Ciprofloxacin (p. o./i. v.), Levofloxacin (p. o./i. v.) und Moxifloxacin (p. o./i. v.). Sie wirken durch die einzigartige Hemmung der bakteriellen DNA-Synthese (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV) bakterizid.

### » Fluorochinolone hemmen die bakterielle DNA-Synthese

Die Wirkung ist konzentrationsabhängig. Das Spektrum von Ciprofloxacin um-

Med Klin Intensivmed Notfmed 2014 · 109:167–174 DOI 10.1007/s00063-013-0307-2  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2014

S. Weiler · N. Corti

## Antibiotikatherapie: Wirkung und Resistenz

### Zusammenfassung

**Hintergrund.** Viele Fortschritte der modernen Medizin, wie beispielsweise auf den Gebieten der Transplantationsmedizin, Onkologie, Chirurgie und Intensivmedizin, wären ohne die effiziente Behandlung bakterieller Infektionen nicht möglich gewesen. Andererseits sind multiresistente Erreger weltweit auf dem Vormarsch. Die Gründe dafür sind komplex und vielfältig.

**Fragestellung.** Die Vermittlung der Kenntnisse über Wirkung und Resistenzmechanismen von Antibiotika, die Grundpfeiler der kalkulierten und gezielten antiinfektiven Therapie sind, steht im Vordergrund.

**Ergebnisse.** Der Übersichtsartikel behandelt die Wirkung der gängigen Antibiotika in der

Notfall- und Intensivmedizin. Häufige resistente Erreger aus dem klinischen Alltag werden beschrieben sowie deren Resistenzmechanismen dargestellt. Reserveantibiotika, die bei schwerwiegenden Infektionen eingesetzt werden, werden beleuchtet.

**Schlussfolgerung.** Für eine erfolgreiche Antibiotikatherapie sowie zur Reduktion resistenter Erreger sind Kenntnisse über Wirkungsweise und Wirkspektrum der Substanzen integrale Bestandteile.

### Schlüsselwörter

Antiinfektiva ·  $\beta$ -Lactame · Makrolide · Fluorochinolone · Aminoglykoside

## Antibiotic therapy: impact and resistance

### Abstract

**Background.** Many achievements in modern medicine, such as in transplantation medicine, cancer therapy, surgery, and intensive care medicine would have been impossible without effective treatment of bacterial infections. Antibiotic resistance is on the rise; the reasons for this are complex and vary greatly. **Objective.** Knowledge about the impact of antibiotics and mechanisms of antibiotic resistance, which are the cornerstones of calculated and targeted antibiotic therapy, is imperative.

**Results.** This review describes the pharmacodynamics of relevant antibiotics in emergency and intensive care medicine. Com-

monly resistant bacteria with clinical relevance and the respective mechanisms of resistance are highlighted. Furthermore, the use of anti-infectives for reserve treatment of severe infections is discussed.

**Conclusion.** Understanding the mechanisms of resistance and effects of antibiotics are fundamental for efficient and successful treatment of bacterial infections and for the reduction of resistant species.

### Keywords

Anti-infective agents ·  $\beta$ -lactams · Macrolides · Fluorochinolones · Aminoglycosides

fasst vorwiegend gramnegative Organismen (inkl. Enterobakterien, *Pseudomonas*, *Haemophilus influenzae*) aber auch atypische Erreger (Chlamydien, Mykoplasmen, Legionellen) mit verbesserter Wirksamkeit bei Levofloxacin im grampositiven Bereich (Staphylokokken, Streptokokken). Moxifloxacin wirkt ebenfalls gegen Anaerobier. Die stärkste In-vitro-Wirksamkeit unter den Chinolonen gegen Pseudomonaden besitzt Ciprofloxacin. Eine rasche Resistenzentwicklung geschieht vorwiegend durch Effluxpumpen oder durch Veränderung der Zielmoleküle und ist von der Therapiedauer und Intensität abhängig. Betroffen sind v. a. Klebsiellen, Enterobakterien und *E. coli*.

## Sulfonamide

Sulfonamide [8], z. B. Cotrimoxazol (Trimethoprim/Sulfamethoxazol; p. o./i. v.), wirken durch Folsäuresynthesehemmung der Bakterien bakteriostatisch. In Kombination als Cotrimoxazol ist die Wirkung zum Teil bakterizid auf grampositive und gramnegative Erreger, inkl. Streptokokken, Staphylokokken, Neisserien und Enterobakterien. Sie besitzen keine Aktivität gegen *Pseudomonas*, Clostridien oder *Bacteroides*. Vor allem als Einzelsubstanzen führt die Verabreichung zu rascher Resistenzentwicklung.

Tab. 1 Wirkspektrum der Antibiotika. (Nach [7])

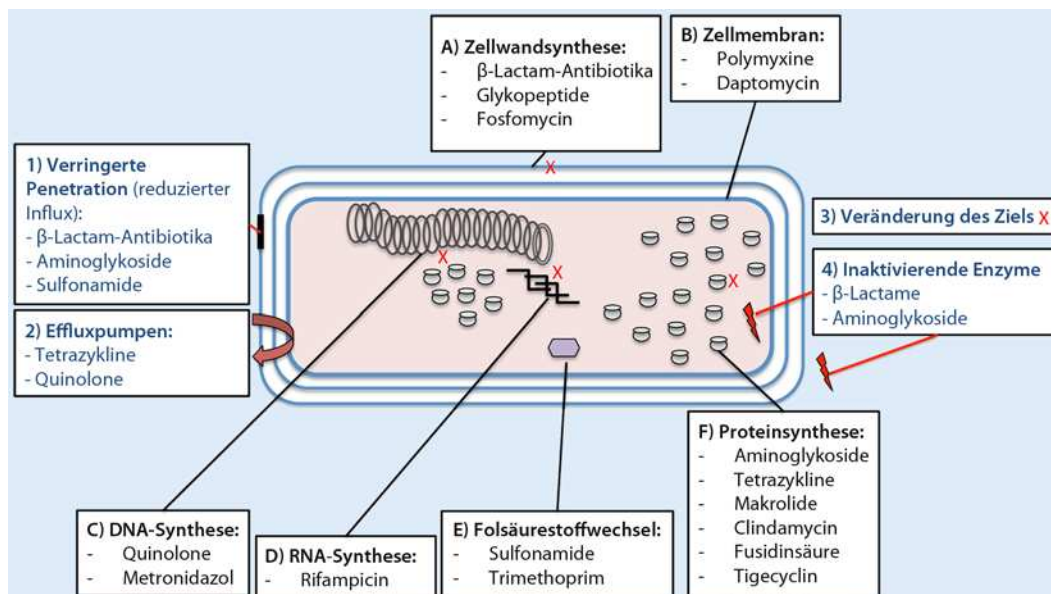
	Penicilline														Fusidinsäure	Linezolid	Tigecyclin
	Penicillin G	Ampicillin	Amoxicillin/Clavulanat	Amoxicillin/Tazobactam	Ceftriaxon	Cefepim	Imipenem	Meropenem	Aztreonam	Ciprofloxacin	Levofloxacin	Moxifloxacin	Clarithromycin	Azithromycin			
<b>Gram-positiv</b>																	
<i>Streptokokken</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	0	±	+	+	±	±	0	+	+
<i>Enterococcus faecalis</i>	+	+	+	+	0	0	+	±	0	+	+	+	0	0	0	+	+
<i>Enterococcus faecium</i>	±	+	+	±	0	0	±	0	0	0	0	±	0	0	0	+	+
<i>Staph. aureus (MSSA)</i>	0	0	+	+	+	+	+	+	0	+	+	+	+	+	0	+	+
<i>Staph. aureus (MRSA)</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	±	0	0	0	+	+
<i>Listeria monocytogenes</i>	+	+	+	+	0	0	+	+	0	+	+	+	+	+	0	±	+
<b>Gram-negativ</b>																	
<i>N. gonorrhoeae</i>	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	±	±	0	0	+
<i>N. meningitidis</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+		+	0	0	
<i>H. influenzae</i>	0	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	±	+
<i>E. coli</i>	0	±	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+
<i>Klebsiella sp.</i>	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+
<i>ESBL</i>	0	0	0	±	0	0	+	+	0	+	+	+	0	0	0	0	0
<i>Enterobacter sp.</i>	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	0	0	+
<i>Salmonella sp.</i>	0	±	+	+	+	+	+	+		+	+	+	0	±	0	0	+

**Tab. 1** Wirkspektrum der Antibiotika. (Nach [7]) (Fortsetzung)

Penicilline																								
Peni- cillin G	Ampli- cillin, Amoxi- cillin	Amoxi- cillin/ Clavu- lan- säure	Pipera- cillin/ Tazo- bactam	CS	Cef- tri- axon	Cefe- pim	Imi- pe- nem	Mero- penem	Az- treo- nam	Fluorochinolone			Makrolide		AG	GP	Diverse			Fusi- din- säure	Line- zolid	Tige- cyclin		
				Cef- tri- axon	Cefe- pim	Imi- pe- nem	Mero- penem	Az- treo- nam	Cipro- floxacin	Levo- floxa- cin	Moxi- floxa- cin	Clari- thro- mycin	Azi- thro- mycin	Gen- tami- cin	Vanco- mycin	Metro- nida- zol	Clinda- mycin	Cotri- moxa- zol	Dap- tomy- cin					
<i>Proteus mirabilis</i>	0	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	0	0	0	0	0	0	±		
<i>Pseudo- monas aerugi- nosa</i>	0	0	+	±	+	+	+	+	+	±	±	0	0	0	+	0	0	0	0	0	0	0		
<i>Legionel- la sp.</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	0	+	0	±					
Divers																								
<i>Chlamy- dien</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	0	±	0	+	0	+	+		
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	0	0	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	0	0	0	0	0	0	+	+		
Anaerobier																								
<i>Actino- myces</i>	+	+	+	+	+	+	+	+	0	0	+	+	+	+	0	+	+	+	+	±				
<i>Bacte- roides fragilis</i>	0	0	+	0	0	0	+	+	0	0	0	+	0	0	0	0	±	+	±		+	+		
<i>Clostri- dium difficile</i>	± <sup>b</sup>				0	0	± <sup>b</sup>	± <sup>b</sup>	0	0	0	0	0	0	0	+	+	+	+	+	+	+		

<sup>a</sup>Cave: Beachtung der lokalen Epidemiologie und Resistenzmuster. 0 keine Aktivität, + Aktivität, ± Aktivität möglich, CS Cephalosporin, CP Carbapenem, AG Aminoglykosid, GP Glykopeptid, K Synergismus mit Penicillin/β-Lactam-Antibiotika, ESBL Extended-spectrum-β-Lactamasen. <sup>b</sup>Keine klinische Wirksamkeit von Penicillinen und Fluorchinolonen bei Clostridium-difficile-Enterokolitis, jedoch Keimsuppression bei intraabdominellen und pelvinen Infektionen, <sup>c</sup>In vitro aktiv, aber keine klinische Wirksamkeit bei Streptokokkenpharyngitis oder Enterococcus-faecalis-Infektion.





**Abb. 1** Zielstrukturen der Antibiotika (A–F) und Resistenzmechanismen (1–4)

## Metronidazol

Als Vertreter der Nitroimidazole [6] wirkt Metronidazol (p. o./i. v.) durch Hemmung der Neukleinsäuresynthese bakterizid, und besitzt ein Aktivitätsspektrum gegen Anaerobier, wie *Clostridium difficile*, aber auch Protozoen. Resistenz gegen Metronidazol besteht unter Anaerobiern selten.

## Linezolid

Als Vertreter der Oxazolidinone wirkt Linezolid ([4]; p. o./i. v.) gegen Streptokokken bakterizid, bakteriostatisch gegen Staphylokokken und Enterokokken (inkl. MRSA und vancomycinresistente Enterokokken). Eine Kreuzresistenz zu anderen Antibiotika ist selten.

## Fosfomycin

Fosfomycin ([18]; p. o./i. v.) wirkt durch Hemmung der Mureinbiosynthese der Zellwand bakterizid und besitzt ein breites Aktivitätsspektrum (inkl. Staphylokokken, *Haemophilus influenzae*), sollte jedoch auf Grund der schnellen Resistenzentwicklung nur in Kombination (außer bei Zystitis) eingesetzt werden.

## Fusidinsäure

Fusidinsäure (p. o./i. v.) wirkt gegen grampositive Bakterien durch Blockierung der

Proteinbiosynthese bakteriostatisch und wird als Reservemedikament bei schweren Staphylokokkeninfekten eingesetzt. Hier besteht ebenfalls häufig eine rasche Resistenzentwicklung.

## Antimikrobielle Kombinationstherapie

Eine antimikrobielle Kombinationstherapie wird in speziellen klinischen Situationen angewendet [3, 20, 23, 25]. Bei einigen Infektionen wie Tuberkulose, *Helicobacter pylori*- oder HIV-Infektion ist eine Kombinationstherapie etabliert. Dabei wird beabsichtigt, den Erfolg einer empirischen oder auch erregerspezifischen antibiotischen Therapie entweder durch synergistische Aktivität der Substanzen oder durch eine Verbreiterung des Wirkspektrums zu erhöhen. Es sollten dabei Substanzen aus verschiedenen Antibiotikaklassen mit unterschiedlichem Wirkmechanismus eingesetzt werden. Mögliche Kombinationen bestehen aus  $\beta$ -Lactam-Antibiotika und Aminoglykosiden, Fluorchinolonen oder Makroliden. Eine Kombinationstherapie kann nicht generell empfohlen werden. Sie ist von der lokalen Epidemiologie mit lokalen Resistenzmustern, Schweregrad der Infektion [3, 20], Komorbiditäten und Medikamentenallergien des Patienten sowie Risikofaktoren für resistente Keime abhängig. Kombinationstherapien kommen beispielsweise bei einer empirischen Antibiotikatherapie,

zur Therapie schwerer lebensbedrohlicher Infektionen (schwere Sepsis z. B. mit *Pseudomonas*, bei Neutropenie, Immunsuppression, zystischer Fibrose, Osteomyelitis, u. a.) oder bei hohem Risiko für Resistenz bzw. Multiresistenz zum Einsatz.

## » Kombinationstherapien kommen bei hohem Resistenzrisiko zum Einsatz

Beispiele sind die Therapie von *Pseudomonas*- oder *Acinetobacter*infektionen vor antibiogrammgerichteter Therapie oder bei Endokarditis. Nach Klinik und Antibiogramm kann im Verlauf eine Deeskalation durchgeführt werden.

## Bakterielle Resistenz

Unter primärer Resistenz versteht man die genetische Resistenz von Bakterien, die bereits vor Beginn der Therapie vorhanden ist. Eine sekundäre Resistenz entsteht während der Therapie mit Antibiotika durch Selektionsdruck. Eine rasche Resistenzentwicklung wird z. B. durch Streptomycin, Rifampicin, Makrolide, oder Lincosamide ausgelöst. Verschiedene Resistenzmechanismen bei Bakterien sind gut charakterisiert (■ Abb. 1, [9]) und werden im Folgenden dargestellt.

**Tab. 2** Bakterizide/bakteriostatische Wirkungsweise und pharmakodynamisch relevante Parameter wichtiger Antibiotikagruppen

Bakterizide Antibiotika	Bakteriostatische Antibiotika
β-Lactam-Antibiotika <sup>b</sup>	Tetrazykline <sup>c</sup>
Aminoglykoside <sup>a</sup>	Makrolide <sup>c</sup>
Fluorochinolone <sup>a</sup>	Sulfonamide
Glykopeptidantibiotika <sup>c</sup>	Chloramphenicol
Fosfomycin	Clindamycin <sup>c</sup>
Polymyxine	Fusidinsäure
Cotrimoxazol	
Rifampicin	
Daptomycin <sup>a</sup>	

<sup>a</sup>Konzentrationsabhängiger Effekt: hohe Spitzenspiegel über der minimalen Hemmkonzentration (MHK) empfohlen. <sup>b</sup>Zeitabhängiger Effekt: langdauernde Exposition über MHK empfohlen. <sup>c</sup>Zeitabhängiger Effekt: vermehrte Substanzmenge über MHK empfohlen.

## Verringerte Wirkstoffpenetration an den Zielort

Durch Ausbildung von Diffusionsbarrieren wird eine Penetration des Wirkstoffs an den Wirkort verhindert. Die äußere Membran gramnegativer Bakterien bietet z. B. eine effiziente Barriere für β-Lactam-Antibiotika, sodass diese nicht bis zu ihrem Ziel – den PBP – in der bakteriellen Zellmembran vordringen können. Dieser Mechanismus ist beispielsweise bei der Resistenzentwicklung von *Pseudomonas aeruginosa* gegenüber β-Lactam-Antibiotika ausgeprägt.

## Effluxsteigerung von Antibiotika

Bei Tetrazyklinen wird die Wirksubstanz durch Effluxpumpen aus der Zelle wieder aktiv ausgeschleust. Dadurch wird die Konzentration der Substanz am Wirkort reduziert.

## Veränderung des Zielorts

Durch Mutationen von Ribosomen können Makrolide oder Clindamycin ineffektiv werden. Eine Veränderung der PBP führen zu Resistenzen gegenüber diesen β-Lactam-Antibiotika. Dieser Mechanismus wird bei penicillinresistenten Pneumokokken und methicillinresistenten Staphylokokken beobachtet. Bei Fluoro-

chinolonen findet sich ebenfalls durch Veränderung der Zielstrukturen (DNA-Gyrase und Topoisomerase IV) eine rasche Resistenzbildung bei Klebsiellen, *E. coli* und Enterobakterien.

## Wirkstoffinaktivierung durch Enzyme

Aminoglykoside können durch Transferasen, β-Lactam-Antibiotika durch β-Lactamasen inaktiviert werden. Diese bakteriellen Enzyme können Penicillin (Penicillinasen), Cephalosporine (Cephalosporinasen) oder beides (β-Lactamasen) aufspalten und inaktivieren. β-Lactamasen können bakteriell chromosomal kodiert und so für die gesamte Spezies typisch sein. Sie können auch auf einem Plasmid oder Transposon kodiert und dann meist nur für einen bestimmten Stamm charakteristisch sein. Die New-Delhi-Metallo-β-Lactamase 1 (NDM-1) von Enterobakterien aus Pakistan und Indien vermittelt ein sehr breites Resistenzmuster gegenüber allen β-Lactamen (inkl. Carbapenemase) und auch Kreuzresistenzen gegen alle anderen Antibiotika mit Ausnahme von Colistin und Tigecyclin [16].

## Optimales Antibiotikum – rationale pharmakologische Antibiotikatherapie

Das optimale Antibiotikum für eine kalkulierte oder gezielte erregbezogene Antibiotikatherapie besitzt eine hohe und schnelle Wirksamkeit (■ Tab. 1), beinhaltet das adäquate Aktivitätsspektrum (■ Tab. 2), hat so wenig Medikamenteninteraktionspotenzial wie möglich, eine niedrige Toxizität, eine bekannte Pharmakokinetik beim ausgewählten Patienten (z. B. mit Sepsis, Organersatzverfahren, Nieren- oder Leberinsuffizienz) sowie eine gute Penetration an den Ort der Infektion. Bestimmte Infektionen, wie Fremdkörperinfektionen, ausgedehnte Abszesse oder Empyeme, bedürfen zusätzlich einer chirurgischen Sanierung. Das optimale Antibiotikum muss jeweils für den einzelnen Patienten gewählt werden. Relevante Internetseiten mit praxisrelevanten Zusatzinformationen sind der ■ Infobox 1 zu entnehmen.

## Fazit für die Praxis

- Infektionen spielen in der modernen Medizin, insbesondere in der Intensiv- und Notfallmedizin, eine wichtige Rolle.
- Die Entwicklung neuer Substanzen kann derzeit nicht mit der Resistenzentwicklung der Erreger mithalten.
- Der gewissenhafte Einsatz der zugelassenen Substanzen mit Kenntnissen von Wirkung, Wirksamkeit und möglicher Resistenzsituation sind für den Kliniker im täglichen Umgang mit Infektionskrankheiten wichtige Werkzeuge.

## Korrespondenzadresse



**Dr. S. Weiler**  
Klinik für Klinische  
Pharmakologie und  
Toxikologie, Universitätsspital  
Zürich  
8091 Zürich  
Schweiz  
Stefan.Weiler@gmx.ch

**Danksagung.** Die Autoren danken Herrn Mag. pharm. P. Weiler für die Unterstützung bei der Korrektur des Manuskripts.

## Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** S. Weiler und N. Corti geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren.

## Literatur

1. Allington DR, Rivey MP (2001) Quinupristin/dalfopristin: a therapeutic review. Clin Ther 23:24–44
2. Asbel LE, Levison ME (2000) Cephalosporins, carbapenems, and monobactams. Infect Dis Clin North Am 14:435–447
3. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP et al (2004) Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. Am J Respir Crit Care Med 170:440–444
4. Bain KT, Wittbrodt ET (2001) Linezolid for the treatment of resistant gram-positive cocci. Ann Pharmacother 35:566–575
5. Cha R, Grucz RG Jr, Rybak MJ (2003) Daptomycin dose-effect relationship against resistant gram-positive organisms. Antimicrob Agents Chemother 47:1598–1603
6. Edwards DI (1993) Nitroimidazole drugs—action and resistance mechanisms. I. Mechanisms of action. J Antimicrob Chemother 31:9–20



7. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM et al (2010) Comparison of antibacterial spectra. In: The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy, Antimicrobial Therapy Inc, Sperryville, S 66–71
8. Gleckman R, Blagg N, Joubert DW (1981) Trimethoprim: mechanisms of action, antimicrobial activity, bacterial resistance, pharmacokinetics, adverse reactions, and therapeutic indications. *Pharmacotherapy* 1:14–20
9. Gold HS, Moellering RC Jr (1996) Antimicrobial-drug resistance. *N Engl J Med* 335: 1445–1453
10. Hooper DC (1999) Mechanisms of fluoroquinolone resistance. *Drug Resist Updat* 2:38–55
11. [http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECD\\_C\\_DispForm.aspx?ID=444](http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/Forms/ECD_C_DispForm.aspx?ID=444). Zugriffen: 06. Dezember 2013
12. <http://www.ema.europa.eu>. Zugriffen: 24. Dezember 2013
13. <http://www.imi.europa.eu/content/8th-call-2012>. Zugriffen: 06. Januar 2014
14. Infectious Diseases Society of America (2010) The 10x20 initiative: pursuing a global commitment to develop 10 new antibacterial drugs by 2020. *Clin Infect Dis* 50:1081–1083
15. Kumana CR, Yuen KY (1994) Parenteral aminoglycoside therapy. Selection, administration and monitoring. *Drugs* 47:902–913
16. Kumarasamy KK, Toleman MA, Walsh TR et al (2010) Emergence of a new antibiotic resistance mechanism in India, Pakistan, and the UK: a molecular, biological, and epidemiological study. *Lancet Infect Dis* 10:597–602
17. Leung E, Weil DE, Raviglione M et al (2011) The WHO policy package to combat antimicrobial resistance. *Bull World Health Organ* 89:390–392
18. Patel SS, Balfour JA, Bryson HM (1997) Fosfomycin tromethamine. A review of its antibacterial activity, pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as a single-dose oral treatment for acute uncomplicated lower urinary tract infections. *Drugs* 53:637–656
19. Paterson DL, Bonomo RA (2005) Extended-spectrum beta-lactamases: a clinical update. *Clin Microbiol Rev* 18: 657–686
20. Paul M, Benuri-Silbiger I, Soares-Weiser K et al (2004) Beta lactam monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside combination therapy for sepsis in immunocompetent patients: systematic review and meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 328:668
21. Rapp RP, McCraney SA, Goodman NL et al (1994) New macrolide antibiotics: usefulness in infections caused by mycobacteria other than *Mycobacterium tuberculosis*. *Ann Pharmacother* 28: 1255–1263
22. Roberts MC (2003) Tetracycline therapy: update. *Clin Infect Dis* 36: 462–467
23. Tamma PD, Cosgrove SE, Maragakis LL (2012) Combination therapy for treatment of infections with gram-negative bacteria. *Clin Microbiol Rev* 25: 450–470
24. Sabath LD (1989) Reappraisal of the antistaphylococcal activities of first-generation (narrow-spectrum) and second-generation (expanded-spectrum) cephalosporins. *Antimicrob Agents Chemother* 33: 407–411
25. Safdar N, Handelsman J, Maki DG (2004) Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 4: 519–527
26. Stein GE, Craig WA (2006) Tigecycline: a critical analysis. *Clin Infect Dis* 43:518–524

## Chancen und Risiken des Internets

Digitale Medien können helfen, den Datenaustausch zwischen Arzt und Patient zu verbessern. Bisher jedoch verunsichern digitale Medien Patienten eher, weil die Informationen nicht qualitätsgesichert sind. Das zeigt eine Umfrage unter Ärzten von Springer Medizin und Berlin-Chemie.

An der Umfrage zum Thema „Der mündige Patient im Zeitalter des Internets“ beteiligten sich 491 Ärzte. 53% der Teilnehmer sind der Meinung, dass Patienten im Umgang mit der Therapie heute unsicherer sind als früher. Denn fast alle nutzen das Internet, um Informationen über ihre Krankheit zu suchen, vertrauen den gefundenen Informationen aber nur wenig. Die Unsicherheit der Patienten erschwert daher für Ärzte das Gespräch mit den Patienten. So sagen 70% der Ärzte, dass aufgrund der Vorinformationen die Zeit für Patientengespräche zugenommen hat. Nach eigener Einschätzung verbringen 27% der Ärzte im Durchschnitt mehr als 15 Minuten pro Tag damit, Information aus dem Internet klarzustellen oder zu relativieren.

Doch sehen die Teilnehmer der Umfrage auch Chancen für die Zukunft. Fast 50% denken, dass digitale Medien prinzipiell dazu beitragen können, den Datenaustausch zwischen Arzt und Patient zu verbessern. Das zeigt, dass Ärzte den Möglichkeiten der digitalen Medien aufgeschlossen gegenüber stehen, es aber noch weiterer Maßnahmen zur Qualitätssicherungen von Informationen im Internet bedarf.

Quelle:

Ärztezeitung, [www.aerztezeitung.de](http://www.aerztezeitung.de)

## Gute herzchirurgische Versorgung

Nach Ergebnissen des Herzberichts 2013 der Deutschen Herzstiftung e.V. ist die herzchirurgische Versorgung in Deutschland flächendeckend auf hohem Qualitätsniveau.

Wie auch im Vorjahr wurden 2012 rund 100.000 Herzoperationen durchgeführt. Dem immer höheren Alter der Patienten begegneten die Herzchirurgen mit der Etablierung minimalinvasiver, schonender Operationsverfahren, die eine hohe Überlebensrate von 95% erzielten.

Kritisch wird jedoch die im internationalen Vergleich hohe Zunahme der kathetergestützten Aortenklappenimplantation gesehen. Entgegen der 2012 entwickelten Empfehlungen der europäischen Fachgesellschaften der Kardiologen und Herzchirurgen wurden 2012 diese Eingriffe auch bei Patienten unter 75 Jahren mit geringem Risikoprofil durchgeführt.

Mehr als die Hälfte der herzchirurgischen Eingriffe machten die Bypass-Operationen zur Behandlung von Erkrankungen der Herzkranzgefäße aus. Diverse Studien zeigen, dass die Bypass-Operationen in Hinblick auf die Überlebensrate und die dauerhafte Lebensqualität im Vergleich zur Stentimplantation bei komplizierten Verengungen die bessere Wahl ist. Daher wird empfohlen, dass bei diesen Erkrankungen ein Team aus Herzchirurgen und Kardiologen eine geeignete Therapie festlegen soll. Bei den Herztransplantationen werden weiterhin sinkende Zahlen beobachtet, so dass die Herzchirurgen öfter auf Herzunterstützungssysteme als Dauerlösung zurückgreifen müssen.

Quelle:

Deutsche Gesellschaft für Thorax-, Herz- und Gefäßchirurgie e.V., [www.dgthg.de](http://www.dgthg.de)